

COMBINAISONS
DES
ACIDES AMINOBENZOÏQUES
AVEC L'ANTIPYRINE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à l'Ecole Supérieure de Pharmacie de Montpellier

Le 15 Février 1896

PAR

M. ANTOINE DESCOMPS

NÉ A THIERS (Puy-de-Dôme)

Ex-Aide Préparateur de Chimie à l'École supérieure de Pharmacie
Lauréat de la même École

POUR OBTENIR LE GRADE DE PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE

MONTPELLIER

TYPOGRAPHIE ET LITHOGRAPHIE CHARLES BOEHM

Éditeur du Nouveau Montpellier médical

1896

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER.

PROFESSEURS

MM. F. JEANJEAN (I. P. U), DIRECTEUR.	{	<i>Chimie analytique et Toxicologie.</i>
L. COURCHET (I. P. U).....	{	<i>Hist. natur. des médica- ments et Botanique.</i>
G. MASSOL (I. P. U).....		<i>Physique.</i>
F. GAY (I. P. U).....		<i>Pharmacie.</i>
C. ASTRE (A. U), chargé de cours...		<i>Chimie générale.</i>

COURS COMPLÉMENTAIRES ET AUXILIAIRES

MM. IMBERT, chargé du cours.....	<i>Chimie minérale.</i>
JADIN, chargé du cours.....	<i>Minéralogie et Hydrologie.</i>
PLANCHON, chargé du cours....	<i>Matière médicale.</i>
PLANCHON, agrégé.....	<i>Organographie.</i>
JADIN, agrégé.....	<i>Pharmacie galénique.</i>

AGRÉGÉS

MM. C. ASTRE (A. U).
PLANCHON (A. U).
JADIN (A. U).
IMBERT (A. U), chargé des fonctions.

Secrétaire : H. GOT (I. P. U).

Secrétaire honoraire : F.-J. BLAISE (I. P. U).

NOTA.— L'École de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

Témoignage de la plus vive affection.

A TOUS MES PARENTS

ANTOINE DESCOMPS

A Monsieur VILLE

Professeur de Chimie à la Faculté de Médecine.

Hommage respectueux.

A TOUS MES MAITRES

DE L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

A TOUS MES AMIS

ANTOINE DESCOMPS

COMBINAISONS
DES
ACIDES AMINOBENZOÏQUES
AVEC L'ANTIPYRINE



INTRODUCTION

Dès que l'antipyrine a été lancée dans la thérapeutique, elle a immédiatement joui d'une grande vogue; aussi les formules permettant son administration ont-elles été aussi nombreuses que variées.

De bonne heure, on ne tarda pas à s'apercevoir de certaines incompatibilités qu'elle offrait avec diverses substances chimiques auxquelles on pouvait l'associer.

C'est ainsi qu'en opérant un mélange d'antipyrine avec le salicylate de soude ou l'hydrate de chloral ou la phényluréthane, on obtenait un produit plus ou moins liquide.

De véritables combinaisons prennent encore naissance quand on fait agir l'antipyrine sur certains phénols, tels que la résorcine, les naphthols, sur certains acides organiques à fonction complexe, tels que l'acide salicylique, l'acide β résorcylrique.

Au point de vue chimique, on considère l'antipyrine comme

une base ; elle se dissout, en effet, dans les acides minéraux et donne des sels avec les acides organiques. On a déjà préparé le benzoate, le valérienate d'antipyrine. Mais avec les acides à fonction complexe, l'antipyrine agit-elle de la même façon ? MM. Petit et Fèvre¹, en la combinant à l'acide β résorcylique, ont constaté que deux molécules d'antipyrine s'unissaient à une molécule d'acide ; dès lors, ces auteurs ont pensé que les deux hydroxiles phénoliques de l'acide β résorcylique jouaient un rôle prépondérant dans cette combinaison, tandis que le carboxyle restait inattaqué. Ils poursuivent d'ailleurs cette étude sur d'autres acides phénols pour élucider cette question.

Dans ces conditions, il nous a paru intéressant d'étudier l'action d'autres acides à fonctions mixtes non phénoliques sur l'antipyrine. C'est dans ce but que nous avons opéré avec les acides aminés, et c'est aux trois acides amino-benzoïques : ortho, méta et para que nous nous sommes adressés.

Notre travail se divise en deux chapitres : dans le premier, nous décrivons les diverses combinaisons déjà connues de l'antipyrine, dans le second, nous étudions l'action de ce corps sur les acides aminobenzoïques.

Tout d'abord, nous tenons à adresser nos remerciements les plus sincères à M. le professeur Ville, pour les conseils si utiles qu'il nous a prodigués, et pour l'intérêt qu'il n'a cessé de nous témoigner.

Que MM. les professeurs Astre et Imbert, de l'Ecole supérieure de pharmacie daignent également agréer l'expression de notre profonde reconnaissance, pour la bienveillante sympathie qu'il nous ont toujours témoignée pendant nos trois années d'études.

¹ Journal de Pharmacie et de Chimie, tom. XXX, pag 106 (5^e série).

CHAPITRE PREMIER

Des diverses combinaisons de l'antipyrine.

L'antipyrine se combine avec un certain nombre de composés organiques à fonctions plus ou moins complexes. Nous signalerons simplement les combinaisons dont l'étude n'a pas été rigoureusement faite, et nous nous étendrons sur celles qu'on a mieux approfondies ou qui ont un intérêt médical,

a) COMBINAISONS DE L'ANTIPYRINE AVEC LES PHÉNOLS.

Un grand nombre de phénols se combinent avec l'antipyrine. M. Barbey¹ décrit, en effet, des corps résultant de l'union de l'antipyrine avec le phénol ordinaire, le naphtol, le thymol, la pyrocatechine, la résorcine², l'hydroquinone, l'orcine, le pyrogallol, la phloroglucine.

Cet auteur signale simplement ces combinaisons sans en donner la composition moléculaire, aussi l'étude de certains de ces corps a-t-elle été reprise avec plus de soin par d'autres chimistes, qui nous en ont donné la constitution.

¹ Journal de Pharmacie et de Chimie, tom. XXIII, pag. 450 (5^e série).

² M. Roux décrit aussi une combinaison avec la résorcine sous le nom de *Résopyrine*. Journal de Pharmacie et de Chimie, tom. XXIII, pag. 282 (5^e série).

*Pyrocatechine diantipyrine*¹.

Cette combinaison, qui s'obtient en mélangeant deux solutions aqueuses d'antipyrine et de pyrocatechine, renferme une molécule de diphénol et deux molécules d'antipyrine.

Ce composé se présente sous forme de cristaux incolores peu solubles dans l'eau froide, très solubles dans l'alcool et le chloroforme, un peu solubles dans l'éther. Ils fondent à 78°-79°.

Le perchlorure de fer donne avec ce corps une coloration noir verdâtre ; en solution très étendue, la couleur est vert émeraude.

*Résorcine-monoantipyrine*².

La résorcine se combine à une molécule d'antipyrine pour donner un corps cristallisé en aiguilles incolores, solubles dans 50 parties d'eau froide, très solubles dans l'eau bouillante, l'alcool, le chloroforme, très peu solubles dans l'éther.

Ce composé fond à 103°-104° et donne avec le perchlorure de fer une coloration rouge sang.

La combinaison de la résorcine avec deux molécules d'antipyrine n'a pu être obtenue.

*Hydroquinone diantipyrine*³.

L'hydroquinone diantipyrine est formée d'aiguilles cristallines incolores, fondant à 127°-128°, solubles dans 50 parties d'eau froide, très solubles dans l'eau bouillante et dans l'alcool, très peu solubles dans l'éther, solubles dans le chloroforme, mais en se décomposant.

¹ C. R., tom. CXXI, pag. 532, et Bull. Soc. Chim., 3^e série, tom. XV, pag. 172.

² *Ibid.*

³ *Ibid.*

L'hydroquinone dianitypyrine donne, avec le perchlorure de fer, une coloration rouge foncé qui s'affaiblit rapidement pour devenir rouge clair ; pour peu qu'il y ait un léger excès d'hydroquinone, la décoloration est instantanée, et il se précipite des aiguilles de quinhydrone.

β naphthol antipyrine¹.

C'est une combinaison molécule à molécule qui se prépare comme il suit : On met dans une capsule en porcelaine 150 gram. de naphthol que l'on fait dissoudre dans de l'alcool à 90°; d'autre part, on fait dissoudre 190 gram. d'antipyrine dans le moins d'eau possible et on verse peu à peu cette solution dans la première en agitant continuellement et vivement ; il se forme bientôt une masse visqueuse ; une agitation plus énergique divisant la masse détermine, au bout de 5 à 10 minutes, la précipitation du β naphthol antipyrine en cristaux très petits et très purs qu'on recueille sur un filtre.

Pour avoir de plus gros cristaux, on fait une dissolution du produit dans l'alcool à 60° chaud, et on laisse refroidir lentement.

On obtient ainsi de superbes cristaux incolores fondant à 82°-83°, solubles dans l'alcool et l'éther, qui se décomposent par l'eau froide en naphthol, qui se sépare, et antipyrine, qui se dissout.

Pour que la décomposition ne se produise pas, on dissout 1 gram. de β naphthol antipyrine dans un mélange hydro-alcoolique fait dans les proportions suivantes : alcool à 90°, 25 gram. ; eau distillée, 40 gram.

Le naphthol α ne donne qu'une combinaison liquide.

¹ Journal de Pharmacie et de Chimie, tom. XXIII, pag. 585 (5^e série).

b) COMBINAISONS DE L'ANTIPYRINE AVEC LES ALDÉHYDES
ET SES DÉRIVÉS.

Certaines aldéhydes s'unissent à l'antipyrine ; on a signalé l'existence de composés résultant de l'union de ce corps avec la paraldéhyde ¹, la benzaldéhyde ² ; nous les passerons sous silence pour nous occuper de ceux qu'on a obtenus avec l'hydrate de chloral et le butylchloral.

Deux combinaisons prennent naissance avec l'hydrate de chloral.

1° *Monochloralantipyrine (Hypnal)* ³
(C¹¹ H¹² Az²O, C² H³ Cl³ O²)

On prépare ce corps en dissolvant 4^{gr},70 de chloral dans 5 gram. d'eau et 5^{gr},30 d'antipyrine. Dans la même quantité de ce dissolvant, en s'aidant au besoin d'une douce chaleur, on mélange les deux liquides, et on laisse en repos le produit huileux, qui se précipite et cristallise du jour au lendemain.

Ces cristaux répondent à la formule d'une combinaison d'une molécule d'hydrate de chloral et d'une molécule d'antipyrine.

Ce composé fond à 67°-68°. Il est soluble dans 15 parties d'eau environ et plus soluble dans l'alcool.

Le monochloralantipyrine donne directement, avec le perchlorure de fer, une coloration rouge sang. La potasse à chaud donne, en solution aqueuse, naissance à du chloroforme.

Ce corps réduit à chaud la liqueur de Fehling. Si on le

¹ Bulletin. Soc. chim., 1888, tom. II, pag. 660.

² Bulletin Soc. chim., 1885, tom. XLIV, pag. 238

³ Behal et Choay ; Journ. de Pharm. et de Chim., tom. XXI, pag. 539 (5^e série).

maintient au voisinage de son point de fusion pendant quelques temps, on voit se déposer peu à peu dans le composé fondu des cristaux d'un corps répondant à un produit de déshydratation.

Ce composé, cristallisé dans l'alcool, fond à 186-187°. Il est insoluble dans l'eau et ne donne pas la réaction de l'antipyrine avec Fe^2Cl^6 . Il a été décrit par M. Reuter¹.

Le monochloralantipyrine, que l'on désigne encore sous le nom d'*hypnal*, est employé comme hypnotique à la dose de 1 à 2 gram. par jour.

Le produit obtenu par M. Reuter ne paraît pas avoir d'action thérapeutique et n'est donc pas utilisé en médecine.

Bichloralantipyrine.

On opère comme pour le monochloralantipyrine, mais en employant un excès d'hydrate de chloral en solution concentrée. On observe la formation du même liquide huileux. Ce composé, qui ne tarde pas à cristalliser, provient de la combinaison de deux molécules d'hydrate de chloral pour une molécule d'antipyrine.

Il fond à 67-68°. Il est un peu plus soluble dans l'eau que le monochloral antipyrine.

Il éprouve de la part de ce véhicule une dissociation qui croît avec la quantité de liquide. Si l'on emploie une solution aqueuse saturée de ce corps, les premiers cristaux qui se déposent sont du monochloralantipyrine. Les cristaux qui se déposent ensuite sont du bichloralantipyrine.

Le bichloral antipyrine se présente sous forme d'aiguilles prismatiques, qui donnent avec le perchlorure de fer la coloration rouge sang caractéristique de l'antipyrine et qui réduisent à chaud la liqueur de Fehling.

¹ Apoth. Zeit., janvier 1890.

*Butylhypnal*¹.

Le butylhypnal est une combinaison de l'antipyrine avec le butylchloral.

Il se présente sous forme de cristaux incolores légers, dont l'odeur rappelle celle du butylchloral. Il fond à 70°. Peu soluble dans l'eau froide, il l'est beaucoup plus dans l'eau chaude, l'alcool, l'éther, la benzine, le chloroforme.

Ce corps donne avec le perchlorure de fer une coloration rouge. Il précipite par l'acide picrique et donne, sous l'influence des alcalis, de l'antipyrine, du propylchloroforme et un formiate alcalin.

c). — COMBINAISON DE L'ANTIPYRINE AVEC LES ACIDES ORGANIQUES
A FONCTION SIMPLE.

Valérianate d'antipyrine.

Le valérianate d'antipyrine s'obtient en ajoutant de l'acide valérianique à une solution très concentrée d'antipyrine. On agite vivement et on abandonne à cristallisation.

*Benzoate d'antipyrine*².

Le benzoate d'antipyrine se prépare en ajoutant de l'antipyrine à une solution aqueuse bouillante d'acide benzoïque. La combinaison se fait immédiatement et le produit se rassemble au fond du vase sous la forme d'un liquide jaunâtre qui, par refroidissement, se prend en une masse à cassure cristalline.

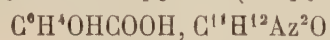
On purifie par cristallisation dans l'alcool. Ce corps est très fusible. Il est peu soluble dans l'eau froide ou chaude, soluble dans l'alcool et l'éther. Sa réaction est acide. Il donne avec Fe^2Cl^6 une coloration rouge.

¹ Nouveaux remèdes, 1892, pag. 501.

² Journal de Pharm. et de Chimie, tom. XXV, pag. 252 (5^e série).

d). — COMBINAISONS DE L'ANTIPYRINE AVEC LES ACIDES PHÉNOLS.

Salicylate d'antipyrine (Salipyrine).



On l'obtient en chauffant au bain-marie poids moléculaires égaux d'acide salicylique et d'antipyrine. Les deux composants fondent et donnent naissance à une huile qui cristallise par refroidissement. On purifie par cristallisation dans l'alcool.

Ce composé peut encore être préparé en agitant une solution aqueuse d'antipyrine avec une solution étherée d'acide salicylique ; la salipyrine se sépare lentement en beaux cristaux.

On l'obtient encore en mélangeant une solution légèrement étendue d'antipyrine dans le chloroforme avec une solution étherée d'acide salicylique.

La salipyrine cristallise de ses solutions alcooliques en lames hexagonales qui fondent à 91°,5.

Elle est soluble dans l'alcool, le benzol, peu soluble dans l'éther et à peine soluble dans l'eau.

En médecine, elle est employée comme antipyrétique et agit avec succès contre le rhumatisme articulaire aigu.

Doses : 0^{gr},50 à 2 gram. par jour.

*Résalgine*¹.

La résalgine est une combinaison d'antipyrine et d'acide β résorcylique. On la prépare en versant une solution concentrée d'acide β résorcylique (une molécule) dans une solution aqueuse également concentrée d'analgésine (deux molécules). On observe

¹ Journal de Pharmacie et de Chimie, tom. XXX, pag. 106.

la formation immédiate d'une huile qui se solidifie lentement ; la cristallisation a lieu instantanément si l'on ajoute à l'huile une parcelle du corps solide. On pulvérise la masse et on la lave à l'eau froide, puis on la fait cristalliser dans l'alcool ou dans l'éther acétique.

On obtient ainsi des cristaux brillants, volumineux, incolores, inodores, de saveur acidulée et sucrée.

Ces cristaux fondent à $110^{\circ},5$, se dissolvent dans 150 parties d'eau froide à 15° et dans 20 parties d'eau bouillante. La solution aqueuse rougit le papier de tournesol. Ils sont très solubles dans l'alcool et l'éther acétique, solubles dans le chloroforme, l'acétone, l'alcool amylique.

La soude en excès dissout ce corps et le décompose en analgésine et résorcylate de soude.

Les acides précipitent l'acide β résorcylrique de la solution alcaline. Chauffée vers $200-220^{\circ}$ avec de l'acide phtalique anhydre (dans les proportions de 1 à 2 gram. d'acide pour 5 gram. de résalguine, il y a dégagement d'acide carbonique et d'eau, et le produit de la réaction se dissout dans l'ammoniaque avec une fluorescence verte intense (fluorescéine).

Cette réaction sert à différencier la résalguine de la salipyrine, qui dans les mêmes conditions donne un colorant jaune rougeâtre non fluorescent.

La résopyrine (combinaison d'antipyrine et de résorcine) traitée par l'acide phtalique anhydre donne également un produit fluorescent, mais on peut la distinguer de la résalguine par la différence des points de fusion et par l'action des acides sur une solution alcaline de ces corps.

Une solution alcaline concentrée de résalguine précipite en effet par les acides, tandis que la solution alcaline de résopyrine traitée par les acides reste limpide.

CHAPITRE II

Combinaisons de l'Antipyrine avec les acides aminobenzoïques.

a). — ANTIPYRINE ET ACIDE ORTHO-AMINOBENZOÏQUE.

Si l'on prend une molécule d'acide et une molécule d'antipyrine et qu'on expose ce mélange à l'action de la chaleur, on remarque que la fusion s'opère vers 45° pour donner naissance à une masse visqueuse de coloration brun violacée. Cette masse ne recristallise plus par refroidissement dans une atmosphère sèche. Placée au contraire dans une atmosphère humide, sa surface se recouvre presque aussitôt de magnifiques cristaux rayonnant autour d'un point central et qu'il est impossible d'isoler du reste de la masse, qui demeure en partie visqueuse.

En dissolvant dans l'alcool absolu, une molécule d'antipyrine et une molécule d'acide filtrant et abandonnant dans le vide, on obtient un produit de consistance sirupeuse, qui même au bout de vingt jours n'a pu cristalliser; mais, si comme précédemment, nous exposons ce produit à l'air humide, sa surface se recouvre entièrement de cristaux au bout de quelques heures seulement.

Ces faits semblent donc indiquer que la combinaison ne peut s'obtenir cristallisée qu'en présence d'une certaine quantité d'eau, le produit cristallisant sans doute avec une ou plusieurs molécules d'eau.

Cependant, en opérant en solution simplement aqueuse, on observe le phénomène suivant : Dès qu'on élève la température à 50° environ, le mélange d'acide et d'antipyrine fond, ne se dissout complètement qu'à l'ébullition et ne donne par le refroidissement qu'une masse cristalline confuse. Nous avons alors essayé l'opération en liqueur hydro-alcoolique, et c'est dans ces conditions que nous avons obtenu un produit parfaitement bien cristallisé.

On prend 27^{gr},40 d'acide orthoaminobenzoïque (soit le 1/5 de son poids moléculaire), on fait dissoudre dans 800 centim. cubes d'alcool à 30 % à la température de 60° environ, et on ajoute à cette solution 37^{gr},60 (1/5 du poids moléculaire) d'antipyrine préalablement dissous dans 150 centim. cubes d'alcool à 30°. On filtre, on laisse refroidir, et on abandonne dans le vide. Au bout de deux ou trois jours, on voit apparaître de beaux cristaux qui sont recueillis, essorés et desséchés dans le vide.

Les eaux mères, après un certain temps, abandonnent de nouveaux cristaux mais plus petits que les précédents.

Avant de soumettre ce produit à l'analyse, nous y avons déterminé la quantité d'eau de cristallisation. A cet effet, nous avons pris un certain poids de ces cristaux et les avons portés à l'étuve chauffée entre 100 et 105°. Après 4 heures de dessiccation nous avons de nouveau pesé :

Poids de la substance avant dessiccation	1 ^{gr} ,073
Poids de la substance après dessiccation	1 ^{gr} ,012
Différence	0 ^{gr} ,061

Ce qui donne % 5^{gr},59 d'eau de cristallisation au lieu de 5^{gr},25 qu'indique la théorie pour la formule suivante :



Nous avons ensuite procédé au dosage de l'azote par le procédé Dumas ; en nous servant de carbonate de manganèse pour la production de CO^2 destiné à chasser l'air au début de l'opération, et les dernières traces d'azote après la combustion de la substance par l'oxyde de cuivre.

Deux dosages ont été effectués et nous ont donné :

1^{er} essai :

Poids de substance.....	0 ^{gr} ,2665
Volume d'azote.....	29 centim. cubes
Température.....	15°
Pression atmosphérique.....	752
Tension maxima de la vapeur d'eau	12,7
$1 + \alpha t$ (15°).....	1,05505

Ce qui donne en centièmes :

Azote.....	12,58
------------	-------

La théorie pour $\text{C}^6\text{H}^4\text{AzH}^2\text{COOH}$, $\text{C}^{14}\text{H}^{12}\text{Az}^2\text{O}$, H^2O exige

Azote.....	12,24
------------	-------

2^e essai :

Poids de substance.....	0,2704
Volume d'azote.....	30 centim. cubes
Température.....	12°,5
Pression atmosphérique.....	756°,5
Tension maxima de la vapeur d'eau.	10,75
$1 + \alpha t$ (12°,5).....	1,04587

Ce qui donne en centièmes :

Azote.....	12,98
------------	-------

Nous avons ensuite effectué le dosage du carbone et de l'hydrogène. La combustion de la substance a été faite en présence d'oxyde de cuivre et d'un courant d'oxygène vers la fin de l'opération pour entraîner toutes les traces de CO^2 et de vapeur d'eau. Dans la partie antérieure du tube, nous avons disposé de la planure de cuivre, préalablement oxydée puis réduite ensuite afin de la rendre plus poreuse, et cela pour réduire les composés oxygénés de l'azote qui auraient pu se former pendant la combustion de la matière.

Poids de substance.....	0 ^{gr} ,2678
Poids de CO^2	0 ^{gr} ,625
Poids de H^2O	0 ^{gr} ,1624

Ce qui donne en centièmes :

$$\text{C} = 63,6$$

$$\text{H} = 6,7$$

La théorie exige pour $\text{C}^6\text{H}^4\text{AzH}^2\text{COOH}$, $\text{C}^{11}\text{H}^{12}\text{Az}^2\text{O}$, H^2O :

$$\text{C} = 62,98$$

$$\text{H} = 6,12$$

En résumé nous avons trouvé :

	1 ^{er} essai	2 ^e essai	Calculé pour $\text{C}^6\text{H}^4\text{AzH}^2\text{COOH}, \text{C}^{11}\text{H}^{12}\text{Az}^2\text{O}, \text{H}^2\text{O}$
Azote....	12,58	12,98	12,24
Carbone..		63,6	62,98
Hydrogène		6,7	6,12
Oxygène..			18,66
			100,00

Ces résultats permettent donc de conclure à l'existence d'un

composé formé d'une molécule d'antipyrine et d'une molécule d'acide orthoaminobenzoïque incristallisable à l'état anhydre, mais cristallisable avec une molécule d'eau.

Cette combinaison se présente sous forme de beaux cristaux légèrement colorés en brun-jaunâtre.

Soumis à l'action de la chaleur, ils deviennent pâteux vers 45° et ne fondent nettement qu'à 49°. Privés entièrement de leur eau de cristallisation par la chaleur, ces cristaux donnent une masse de consistance très visqueuse et incristallisable dans une atmosphère sèche.

Très peu soluble dans l'eau froide, ce corps fond d'abord quand on en élève la température, puis se dissout, et la dissolution n'est complète qu'à l'ébullition. La solution aqueuse donne par le refroidissement une liqueur d'un blanc laiteux, avec formation de gouttelettes huileuses.

L'alcool à 90° le dissout parfaitement bien.

Cette solution alcoolique offre un phénomène de fluorescence très accusé.

Le composé est également soluble dans le chloroforme et dans l'éther ordinaire, mais très peu dans la benzine. L'éther anhydre n'en dissout qu'une faible quantité.

La solution dans de l'eau alcoolisée donne par le perchlorure de fer une coloration rouge, et la liqueur devient trouble.

L'acide picrique en excès y détermine la formation d'un précipité.

L'acide chlorhydrique et le ferrocyanure de potassium donnent également un précipité blanc dont la formation est favorisée par l'agitation.

L'azotite de sodium et l'acide chlorhydrique donnent une coloration bleu-verdâtre (caractère spécial de l'antipyrine).

L'eau iodée y détermine la formation d'un précipité qui disparaît aussitôt.

Enfin, si l'on chauffe quelques cristaux avec de l'acide azotique, une réaction très vive se produit, et la liqueur acide se colore en rouge.

b) ANTIPYRINE ET ACIDE MÉTA-AMINOBENZOÏQUE.

Cette combinaison ne se forme point dans les mêmes conditions que la précédente. En effet, en faisant dissoudre dans de l'alcool à 30 % 27^{gr},40 d'acide méta-aminobenzoïque et 37^{gr},60 d'antipyrine à la température de 60° environ, filtrant et abandonnant dans le vide sous une cloche en présence d'acide sulfurique, il se précipite de très petits cristaux uniquement constitués par de l'acide aminobenzoïque.

Nous avons alors pris poids moléculaires égaux d'acide et d'antipyrine, et ce mélange, placé dans une capsule en porcelaine, a été chauffé au bain-marie. A 50° on observe un commencement de fusion ; au bout de 2 ou 3 heures la masse est presque totalement liquide et la température pendant toute la durée de l'opération n'a pas dépassé 60°.

Afin d'éliminer l'excès de l'un ou de l'autre des composants, nous avons filtré ce produit dans un entonnoir à filtration chaude à 100°, mais cette température est notablement inférieure à celle du point de fusion du plus fusible des deux corps constituant la combinaison.

L'antipyrine fond, en effet, à 113°, et l'acide aminobenzoïque méta à 173°.

On obtient ainsi un produit de consistance très ferme, de coloration jaune fauve et incristallisable. Inaltérable dans l'air sec, il se recouvre assez promptement de fins cristaux d'acide aminobenzoïques quand on l'expose à l'air humide.

Analyse de la combinaison d'antipyrine et d'acide méta-amino-benzoïque.

Dosage de l'azote. — Une certaine quantité de cette substance a été prélevée et pesée dans une petite nacelle de porcelaine préalablement tarée. Elle a été recouverte d'oxyde de cuivre, et le tout a été placé dans le tube à analyse que nous avons achevé de remplir d'oxyde de cuivre, puis de tournure de cuivre.

Poids de substance.....	0 ^{gr} ,2475
Volume d'azote.....	26,2
Pression atmosphérique.....	765,4
Température.....	11°
1 + α t. (11°).....	1,04037

Ce qui donne en centièmes :

Azote.....	12,70
------------	-------

La théorie pour $C^6 H^4 Az H^2 COOH$, $C^{11} H^{12} Az^2 O$, exige :

Azote.....	12,89
------------	-------

Dosage du carbone. — Comme pour le dosage de l'azote, la substance a été pesée dans une petite nacelle de platine, et la combustion a été opérée en présence d'un courant d'oxygène.

Poids de substance.....	0 ^{gr} ,288
Poids de CO^2	0 ^{gr} ,7035
Poids de $H^2 O$	0 ^{gr} ,1755

Ce qui donne en centièmes :

$$\begin{aligned} C &= 66,61 \\ H &= 6,77 \end{aligned}$$

La théorie pour $C^6 H^4 COOH$, $C^{11} H^{12} Az^2 O$ exige % :

$$C = 66,46$$

$$H = 5,84$$

Ces résultats nous permettent donc de conclure à l'existence d'une combinaison moléculaire d'antipyrine et d'acide meta-aminobenzoïque.

Ce composé dissociable par l'eau est très soluble dans l'alcool absolu. La solution alcoolique se trouble par addition d'une certaine quantité d'eau.

Il est peu soluble dans l'éther anhydre et dans la benzine.

Traité par le chloroforme, ce corps donne naissance à de légers flocons qui viennent surnager. Si après un certain temps on filtre pour recueillir la partie insoluble et floconneuse, on s'aperçoit que ce produit, lavé à plusieurs reprises avec du chloroforme, ne donne plus les réactions de l'antipyrine.

En effet, on n'obtient pas de coloration bleu-verdâtre avec l'azotite de sodium et l'acide chlorhydrique, l'acide picrique ne donne plus de précipité, et le perchlorure de fer ne donne plus de coloration rouge. On a donc là de l'acide meta-aminobenzoïque à peu près pur.

En solution dans l'alcool, il offre tous les caractères que nous avons déjà signalés pour la combinaison de l'acide orthoaminobenzoïque et de l'antipyrine.

C'est ainsi qu'il donne une coloration bleu-verdâtre par l'azotite de sodium et l'acide chlorhydrique, qu'il précipite par l'acide picrique et prend une coloration rouge par le perchlorure de fer.

c) ACIDE PARA-AMINO BENZOÏQUE ET ANTIPYRINE.

Cette combinaison s'obtient cristallisée avec la plus grande facilité. Pour la préparer, on dissout 28^{gr},20 d'antipyrine et 20^{gr},55 d'acide para-aminobenzoïque dans 200 centim. cubes d'alcool à 93°. On filtre après dissolution complète, puis on ajoute une quantité d'eau suffisante pour ramener le titre de l'alcool à 40°. Au moment de l'addition d'eau, nous n'avons observé aucun trouble ni précipité.

La liqueur a été abandonnée à elle-même, et au bout de 12 à 18 heures de magnifiques cristaux ont pris naissance, à la surface du liquide d'abord, puis ensuite dans toute sa masse.

En exposant dans le vide et en présence d'acide sulfurique une partie de ce même liquide, on remarque, au bout de fort peu de temps, la formation de très longues aiguilles cristallines constituées très probablement par de l'acide aminobenzoïque. Dès que cette préparation a été retirée du vide, elle s'est tout aussitôt prise en une véritable bouillie cristalline, et il nous a été ainsi tout à fait impossible d'étudier la nature de ces longues et fines aiguilles qui avaient pris naissance dans le vide.

Chauffée au bain-marie, cette bouillie cristalline a donné rapidement une liqueur limpide, qui, par le refroidissement, a fourni des cristaux tout à fait semblables à ceux que nous avons tout d'abord obtenus dans notre première opération. Ces cristaux ont été recueillis sur un filtre, essorés et desséchés sous une cloche en présence d'acide sulfurique.

Pour obtenir ce corps bien cristallisé, il suffit donc de dissoudre une molécule d'antipyrine et une molécule d'acide dans de l'alcool à 40°, en s'aidant de la chaleur du bain-marie, puis d'abandonner au refroidissement.

De beaux cristaux prennent ainsi naissance du jour au lendemain.

Détermination de l'eau de cristallisation.— Nous avons chauffé une certaine quantité de produit pendant 4 heure à l'étuve entre 100 et 105°.

Poids de la substance avant dessiccation . . .	1 ^{gr} ,121
Poids de la substance après dessiccation . . .	1 ^{gr} ,057
Différence	0 ^{gr} ,064

Ce qui donne % 5^{gr},70 d'eau de cristallisation, la théorie exigeant 5^{gr},25 pour la combinaison moléculaire d'acide et d'anti-pyrine plus une molécule d'eau.

Dosage de l'azote :

Poids de substance	0 ^{gr} ,2878
Volume d'azote	31 ^{cc}
Température	10°
Pression atmosphérique	764,5
Tension maxima de la vapeur d'eau.	9°,1
$1 + \alpha t (10°)$	1,0367

ce qui donne en centièmes :

$$Az = 12,97$$

Un autre dosage d'azote nous a donné les résultats suivants :

Poids de substance	0 ^{gr} ,2379
Volume d'azote	25 ^{cc}
Température	13°
Pression atmosphérique	760,6
Tension maxima de la vapeur d'eau.	11°,1
$1 + \alpha t (13°)$	1,04771

ce qui donne en centièmes :

$$\text{Az} = 12,48$$

La théorie pour $\text{C}^6\text{H}^4\text{AzH}^3\text{COOH}, \text{C}^{11}\text{H}^{12}\text{Az}^2\text{O}, \text{H}^2\text{O}$ exige :

$$\text{Az} = 12,24$$

Dosage du carbone et de l'hydrogène :

Poids de substance.....	0 ^{gr} ,2917
Poids de CO^2	0 ^{gr} ,674
Poids de H^2O	0 ^{gr} ,1775

ce qui donne en centièmes :

$$\text{C} = 63,05$$

$$\text{H} = 6,72$$

La théorie exige :

$$\text{C} = 62,98$$

$$\text{H} = 6,12$$

En résumé, nous avons trouvé :

	1 ^{er} Essai	2 ^e Essai	Calculé pour $\text{C}^6\text{H}^4\text{AzH}^3\text{COOH}, \text{C}^{11}\text{H}^{12}\text{Az}^2\text{O}, \text{H}^2\text{O}$
Azote....	12,97	12,48	12,24
Carbone..		63,05	62,98
Hydrogène		6,72	6,12
Oxygène (par différence)	17,75		18,66
			100,00

Nous avons donc bien là une combinaison formée par l'union d'une molécule d'antipyrine et d'une molécule d'acide para-amino-benzoïque, cristallisant avec une molécule d'eau.

Ce corps se présente sous forme de cristaux légèrement jaunâtres et brillants.

Ils fondent à 58-59 degrés dans leur eau de cristallisation.

Anhydres, ils ne fondent plus qu'entre 105 et 110° et restent longtemps en surfusion.

La facilité avec laquelle le corps anhydre reste en surfusion fait que, si on chauffe le corps hydraté sur un bain de mercure par exemple, il subit la fusion aqueuse vers 58°-59° et ne se resolidifie à une température plus élevée, mais inférieure à 105-110°, que si l'on agite le corps fondu, ou si on projette dans la masse liquide un cristal du corps anhydre. Le produit cristallise alors en aiguilles radiées.

Peu soluble dans l'eau froide, ce corps s'y dissout bien à chaud, pour recristalliser par refroidissement en très fines aiguilles.

Il est soluble dans l'éther ordinaire et dans l'alcool.

L'éther anhydre et la benzine le dissolvent peu.

Il est dissociable par le chloroforme.

Une solution de ce produit dans l'eau alcoolisée donne avec l'acide picrique un précipité blanc jaunâtre, avec le ferrocyanure de potassium et l'acide chlorhydrique un précipité blanc.

Cette solution donne avec le perchlorure de fer une coloration rouge intense.

L'acide chlorhydrique et l'azotite de sodium y développent une coloration bleu-verdâtre.

L'eau iodée donne un précipité rouge brique disparaissant tout aussitôt.

Quelques cristaux de cette combinaison chauffés avec de l'acide azotique donnent une réaction violente, et le liquide acide se colore en rouge.

CONCLUSIONS

Ce travail nous a donc permis de joindre à la liste assez longue des combinaisons de l'antipyrine, qui, il est bon de le remarquer, ne sont pas toutes bien définies et soigneusement étudiées, trois combinaisons nouvelles sur la constitution desquelles les analyses et les caractères chimiques ne laissent aucun doute :

1° La combinaison moléculaire de l'acide ortho-aminobenzoïque avec l'antipyrine, donnant des cristaux à une molécule d'eau de cristallisation alors que l'antipyrine et l'acide ortho-aminobenzoïque cristallisent anhydres.

Le point de fusion 49°, bien différent de celui des deux corps constituants, permet d'affirmer l'existence de cette combinaison.

Les réactions colorées elles-mêmes y décèlent nettement la présence de l'antipyrine.

Ce composé n'est pas dissociable par le chloroforme.

2° Au contraire l'acide méta-aminobenzoïque et l'antipyrine se combinent sans eau de cristallisation ; mais la consistance pâteuse du produit à la température ordinaire permet encore d'affirmer l'existence de cette combinaison. Ce produit est dissociable par le chloroforme.

3° Enfin l'acide para-aminobenzoïque forme également une

combinaison hydratée $C^6H^4AzH^2COOH, C^{11}H^{12}Az^2O, H^2O$ dissociable par le chloroforme. Ce dernier composé fond dans son eau de cristallisation à $58-59^\circ$, recristallise pour ne fondre ensuite qu'à une température comprise entre 105° et 110° . Il reste longtemps en surfusion à la température ordinaire.

Il donne nettement les réactions de l'antipyrine.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 6 février 1896.

Le Recteur,

J. GERARD.

Vu :

Montpellier, le 6 février 1896.

Le Directeur,

F. JEANJEAN.

PRÉPARATIONS

- 1 Éther oxalique pur.
 - 2 Oxamide.
 - 3 Benaminopyrine Ortho.
 - 4 — Méta.
 - 5 — Para.
 - 6 Chloroforme pur.
 - 7 Éther sulfurique pur.
 - 8 Cuivre réduit par l'hydrogène.
-

